



Tratamiento de la metástasis ovárica de un carcinoma lobulillar de mama

RESUMEN

Las metástasis ováricas del cáncer de mama son infrecuentes y habitualmente se originan de carcinomas lobulillares. El riesgo de padecer neoplasia de ovario es aproximadamente el doble en mujeres con antecedentes de cáncer de mama. El hallazgo de una masa anexial en estas pacientes implica una preocupación especial y requiere un estudio.

Comunicamos el caso de una mujer de 67 años, diagnosticada de carcinoma lobulillar infiltrante de mama. Se realizó tumorectomía y linfadenectomía axilar, fueron positivos 2 ganglios de 13. La paciente recibió quimioterapia y tratamiento hormonal; la enfermedad permaneció en remisión durante nueve años; posteriormente fue ingresada por derrame pleural maligno y fractura patológica costal. La ecografía mostró aumento del tamaño anexial y la analítica, aumento del CA125 y CA15.3. Se realizó anexectomía bilateral, la anatomía patológica fue compatible con carcinoma lobulillar mamario. Posteriormente requirió otro ingreso, por progresión de la enfermedad. Actualmente, tras dos años desde la anexectomía, permanece en seguimiento estrecho de médicos oncólogos. Aunque el diagnóstico de una masa anexial en una mujer que padeció cáncer de mama es un hallazgo habitualmente benigno, el riesgo de padecer alguna enfermedad ovárica maligna aumenta con respecto al de la población general. Aunque la paciente esté asintomática, es importante realizarle una exploración abdominopélvica cada determinado tiempo. Si la imagen ecográfica de la masa anexial es sospechosa, el CA125 está elevado; o si los receptores es-trogénicos son negativos en el tumor mamario inicial se debe realizar una evaluación quirúrgica.

Palabras clave: cáncer de mama, masa anexial, cáncer de ovario, CA125.

Management of ovarian metastasis from a lobular breast carcinoma

ABSTRACT

Ovarian metastatic breast cancer is infrequent and usually originates from lobular carcinomas. It was found that the risk of developing an ovarian neoplasm is approximately doubled in women with a history of breast cancer. The finding of an adnexal mass in these patients involves a particular concern and requires a study. We report a case of a 67-year-old female diagnosed of an infiltrating lobular breast carcinoma. It is done lumpectomy and an axillary dissection of lymph nodes resulting 2 of 13 lymph nodes positives. She was treated with chemotherapy and hormone treatment staying the disease in remission for years. After she was admitted with malignant pleural effusion and pathological costal fracture. The ultrasound shows an increase of size of annexes and a CA125 and CA15.3 increased in the analysis. Bilateral oophorectomy was performed. The pathology was consistent with lobular breast carcinoma. Subsequently another income was required because of disease

Mónica González-Macatangga
María Herrera
Javier De Santiago
Ignacio Zapardiel

Unidad de Ginecología Oncológica. Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.

Recibido: febrero 2014

Aceptado: mayo 2014

Correspondencia: Mónica González-Macatangga
Unidad De Ginecología Oncológica
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana 261
28040 Madrid, España
g.macatangga@gmail.com

Este artículo debe citarse como

González-Macatangga M, Herrera M, De Santiago J, Zapardiel I. Tratamiento de la metástasis ovárica de un carcinoma lobulillar de mama. Ginecol Obstet Mex 2014;82:563-569.

progression. Currently after almost two years since the adnexectomy, is in close monitoring by medical oncologists. Although the diagnosis of an adnexal mass in a woman who has had breast cancer is usually a benign finding, the risk in these women to develop a malignant ovarian pathology is increased compared to the general population. Therefore, although the patient remains asymptomatic, it is important an abdominopelvic exploration from time to time. If the ultrasound image of the adnexal mass is suspect, the CA125 is increased, or estrogen receptors are negatives in the original breast tumor, should be performed surgical evaluation.

Keywords: Breast cancer, adnexal mass, ovarian tumor, CA125.

ANTECEDENTES

El cáncer de mama constituye la neoplasia maligna más común en las mujeres. Representa casi un tercio de todos los nuevos casos de cáncer femenino y se calcula que una mujer de 75 años tiene hasta 8 a 10% de probabilidades de padecerlo.^{1,2} Los programas de detección temprana, junto con los avances diagnósticos y terapéuticos, se han traducido en aumento de la supervivencia, que se sitúa por encima de 70% a los cinco años del diagnóstico.² Por tanto, la población femenina superviviente con antecedente de cáncer de mama va en aumento.

Las metástasis a distancia son la forma más común de recurrencia tumoral, observándose una incidencia de hasta 30%. Además, se asocian con un pronóstico peor que las recurrencias loco-regionales o contralaterales.^{3,4}

El carcinoma lobulillar infiltrante es un subtipo histológico poco frecuente que confiere mayor propensión a la diseminación abdominal y anexial.⁵ Constituye hasta 3 a 4% de todos los carcinomas mamarios infiltrantes.⁴

El hallazgo de masas anexiales en estas pacientes implica una preocupación especial, ya que está

visto que el riesgo de padecer alguna neoplasia de ovario, primaria o secundaria, es aproximadamente el doble (la prevalencia de metástasis en el ovario de un cáncer de mama se estima en 3 a 30%).⁶

Respecto a la afectación ovárica, el pronóstico general parece ser similar al de las pacientes con metástasis en otras localizaciones, observándose una media de supervivencia de dos años, aunque están reportadas supervivencias de más de 10 años. Estudios recientes indican un posible beneficio en cuanto a la supervivencia tras una cirugía citorreductora óptima; sin embargo, los criterios de selección de estas pacientes aún no están claros.³

Comunicamos el caso clínico de una mujer de 67 años, diagnosticada en 2003 con carcinoma lobulillar infiltrante en la mama derecha, que luego de ser tratada con cirugía conservadora, quimioterapia y hormonas tuvo metástasis de ovario nueve años después.

CASO CLÍNICO

Mujer de 67 años de edad, que acudió a Urgencias de nuestro centro por disnea y dolor torácico. Como antecedente de interés, a los 58



años fue diagnosticada con carcinoma lobulillar infiltrante (grado 2) en la mama derecha, de 25 mm de diámetro. Fue tratada con tumorectomía y linfadenectomía axilar derecha, con diagnóstico anatomo-patológico final de carcinoma lobulillar infiltrante moderadamente diferenciado (G2), sin invasión vascular y con márgenes quirúrgicos libres. El estudio axilar mostró micrometástasis de carcinoma lobulillar infiltrante en 2 de 13 ganglios linfáticos, por lo que se trataba de un estadio IIA (T1N1M0). En los estudios complementarios se observaron: receptores estrogénicos positivos, receptores de progesterona negativos, p53 negativo y Ki67 de 10%. Los estudios de extensión con TC-body y ecografía abdominal resultaron normales. Posteriormente recibió tratamiento adyuvante mediante seis ciclos de quimioterapia con fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida. A continuación, la paciente tuvo cinco años de tratamiento con inhibidores de la aromatasa (un comprimido de anastrozol al día). Tras la finalización de su tratamiento oncológico todas las revisiones fueron normales, hasta el momento de su visita a Urgencias.

Luego del estudio de la disnea en Urgencias, la paciente fue diagnosticada con derrame pleural maligno y una fractura costal patológica. Comenzó tratamiento con fulvestrant (500 mg IV, al mes) y ácido zoledrónico (4 mg cada 3-4 semanas). Se le realizó una ecografía abdomino-pélvica de control, a pesar de no tener algún síntoma abdominal, y se observó una formación sólida, ovoide, bien delimitada, en el anejo izquierdo, con diámetro mayor de 48 mm, con vascularización moderada e índices de resistencia superiores a 0.60; y en la zona anexial derecha se visualizó otra formación de 24 mm, de similares características (Figura 1). Además, se observó ascitis en escasa cantidad y nódulos en la pelvis con posible origen en el epiplón, sugerentes de malignidad. No se visualizaron adenopatías iliacas. En la analítica se observó aumento de los marcadores tumorales CA125=253U/mL y CA15.3=114U/mL.



Figura 1. Imagen ultrasonográfica de ambos anejos (sonda abdominal). Se observan las dos formaciones anexiales bilaterales de similares características; la izquierda es de mayor tamaño, de 48 x 38 mm, y la derecha, de menor tamaño, de 24 x 21 mm. Ambas son ovoideas, sólidas y están bien delimitadas.

Ante la sospecha de una posible metástasis del cáncer de mama o de tumor primario de ovario, se decidió realizar laparoscopia diagnóstica. Durante la cirugía se extrajeron 1,200 cc de líquido ascítico sero-hemático; además, se observó un tumor pérvico en el lado izquierdo, con afectación tubárica del ovario y trompa contralaterales, múltiples adherencias y carcinomatosis peritoneal leve con afectación de la cúpula diafragmática derecha. Se realizó anexectomía bilateral laparoscópica con biopsias múltiples. El resultado anatomo-patológico fue carcinoma lobulillar mamario, con afectación del ovario y de las trompas de ambos lados. Las biopsias peritoneales también reportaron infiltración tumoral. El estudio inmunohistoquímico mostró receptores de estrógeno positivos (80%), receptores de progesterona con positividad leve y focal, CDX negativo, citoqueratina 7 positiva, citoqueratina 20 negativa y cadherina E negativa.

Al cabo de un año de seguimiento desde la anexectomía bilateral, y tras el episodio de disnea y dolor torácico, la paciente requirió un

nuevo ingreso de tres semanas al hospital por dolor renal agudo de etiología multifactorial, obstructiva y parenquimatosa y sepsis urinaria por *E. coli*, que requirió la colocación de dos catéteres pigtails. Ante la progresión de la enfermedad y la insuficiencia renal se decidió cambiar el tratamiento con fulvestrant por exemestano (25 mg/día) y acetato de megestrol (160 mg/día) y se inició tratamiento con capecitabina (500 mg) y denosumab (inyección subcutánea cada tres semanas) y se suspendió el ácido zoledrónico. Actualmente se encuentra en seguimiento por los oncólogos y urólogos y está en un ensayo clínico en tratamiento con everolimus.

DISCUSIÓN

Aunque el cáncer de ovario es un tumor relativamente poco frecuente en la población general, está visto que las pacientes con cáncer de mama tienen un riesgo mayor de padecerlo.⁷ La mayoría de los cánceres son de origen esporádico, pero de 5 a 10% de los cánceres de mama son hereditarios. Es importante destacar que del total de casos de cáncer de mama, 70% serán tumores esporádicos, de 15 a 20% corresponderán a casos de agregación familiar y sólo de 5 a 10% serán hereditarios.

En menos de 10% de las pacientes que padecen cáncer de mama hay evidencia de metástasis en el momento del diagnóstico; sin embargo, hasta 30% de ellas tendrán recurrencia en forma de enfermedad metastásica.³ Están reportado en varias series que la prevalencia de metástasis y de micrometástasis en ovario es de 3 a 30%, incluidos los diagnósticos realizados por autopsias, los encontrados en ovariectomías profilácticas o terapéuticas y los hallazgos incidentales en cirugías de rutina.³

Se desconocen las características concretas del tumor primario de mama con tendencia a metastatizar en el ovario; sin embargo, está visto

que existe mayor tendencia en los carcinomas de tipo lobulillar.^{3,8} La paciente de nuestro caso pertenece a este subtipo histológico.

El carcinoma lobulillar representa de 5 a 15% del total de carcinomas de mama infiltrantes. Está visto que su incidencia va en aumento, mientras que la del ductal infiltrante se mantiene.⁹ Se postula que esto podría deberse al aumento en el uso de terapia hormonal sustitutiva en mujeres posmenopáusicas.^{9,10} Estas pacientes tienden a tener edad mayor, en comparación con las que padecen otro subtipo histológico no lobulillar. Los carcinomas lobulillares aparecen con frecuencia de manera multifocal en la misma mama o de manera bilateral y afectan ambas mamas. En la mamografía, las distorsiones en la arquitectura son frecuentes; en cambio, las microcalcificaciones son menos frecuentes que en el carcinoma ductal.⁹

Guerriero y colaboradores realizaron un análisis retrospectivo de 116 tumores en 92 pacientes con metástasis en los ovarios de diferentes orígenes tumorales y concluyeron que las metástasis procedentes de un cáncer de mama tienden a ser más pequeñas, sólidas y a estar más vascularizadas que las procedentes de otros órganos. Parece que son las únicas metástasis ováricas cuyo tumor primario podría sospecharse preoperatoriamente por la imagen ecográfica. La valoración del mapa color por ecografía no parece ayudar a sospechar el origen del tumor primario.¹¹

El carcinoma lobulillar tiene tendencia a metastatizar en los huesos, en los órganos ginecológicos, en el peritoneo, en el retroperitoneo y en el tubo gastrointestinal extrahepático (por vía hematogena y peritoneal); mientras que el ductal lo hace con más frecuencia en el hígado, el pulmón y el cerebro.^{11,12} En nuestro caso, las metástasis que padeció la paciente afectaban al hueso (tenía fracturas costales patológicas) a ambos ovarios y trompas y al peritoneo.



En la práctica clínica una masa ovárica detectada en una mujer con antecedentes de cáncer de mama se trata habitualmente como enfermedad ovárica de estirpe benigna. Simpkins y su grupo⁵ encontraron 88% de quistes ováricos benignos en 129 casos de mujeres con antecedente de cáncer de mama que tenían masa anexial. Hann y colaboradores⁶ reportaron hasta 74% de enfermedad benigna en una serie de 54 pacientes. Tuncer y su grupo¹ encontraron en 45 casos estudiados, 77.8% (35 casos) de enfermedad ovárica benigna y 10 casos con enfermedad ovárica maligna, de los que 5 (50%) correspondieron a tumor primario de ovario y los otros 5 casos (50%) a metástasis en el ovario del cáncer de mama. Simpkins y colaboradores y Curtin y su grupo encontraron que los tumores primarios de ovario son más frecuentes que las metástasis en el ovario procedentes de la mama.^{1,5,13}

Las mujeres con estadio avanzado de cáncer de mama tienen mayor riesgo de resultar con metástasis en el ovario.¹ Quan y colaboradores encontraron que la mayoría de las mujeres con cáncer de mama en estadio IV con una masa anexial resultaron con metástasis del cáncer de mama (68%) y sólo un pequeño porcentaje tendrá tumor primario de ovario.^{1,5,7} La paciente de nuestro caso, en el momento del diagnóstico del cáncer de mama, estaba en un estadio IIA.

Zafer y su grupo¹ observaron que el hecho de tener edad superior a los 50 años, tener afectación bilateral anexial, tamaño tumoral mayor de 5 cm, que haya transcurrido un tiempo entre el diagnóstico del cáncer de mama y la ooforectomía superior a 3 años, o no haber tomado tamoxifeno, aumentan el riesgo de metástasis ováricas. Otros factores son: imagen ecográfica sospechosa, CA125 elevado o tumor de mama primario con receptores de estrógeno negativos. En nuestro caso, la paciente reunía varios de es-

tos factores; en el momento del diagnóstico era mayor de 50 años de edad (58); transcurrieron más de 3 años desde el diagnóstico de cáncer de mama y la ooforectomía (en concreto, 9 años); no tuvo tratamiento con tamoxifeno, sino con inhibidores de la aromatasa; la ecografía mostraba una imagen altamente sugerente de malignidad y el CA125 estaba elevado (253 UI/mL, cuando lo normal es <35 UI/mL).

Simpkins y colaboradores,⁵ en un estudio realizado en 129 pacientes, reportaron que las mujeres con cáncer de mama con receptores estrogénicos negativos tienen riesgo incrementado de padecer metástasis en el ovario ($p=0.003$) y que el CA125 elevado conlleva 6.3 veces más riesgo de malignidad ($p = 0.02$), lo que apoya los datos de Zafer y su grupo.¹

Las masas anexiales habitualmente son asintomáticas, por lo que su descubrimiento suele ser un hallazgo casual en un control rutinario. Es recomendable realizar una exploración abdomino-pélvica en estas pacientes cada cierto tiempo.^{14,15} La paciente de nuestro caso no tenía síntomas abdominales o pélvicos y las masas ováricas se detectaron de manera incidental mientras se realizaba un estudio por disnea y dolor torácico.

Los síntomas reportados más frecuentes son: dolor abdominal, presión pélvica, sangrado vaginal o distensión abdominal. Simpkins y colaboradores reportaron que de las masas sintomáticas, 15% son malignas, y de las asintomáticas, 8%.⁵ Goff y su grupo encontraron que las pacientes con cáncer de ovario tienen más síntomas abdominales, pélvicos y urinarios que las pacientes con masas pélvicas benignas.¹⁵

Aunque está visto que la media de supervivencia en las pacientes con enfermedad metastásica es de 12 a 14 meses, hay pacientes en las que la enfermedad se comporta de manera más indo-

lente, con supervivencia de años.^{3,7} La paciente de nuestro caso lleva, por el momento, año y medio desde el diagnóstico de la progresión de la enfermedad.

Rosen y colaboradores¹⁶ reportaron, en un estudio realizado en 767 pacientes con cáncer de mama en estadio temprano, que durante un seguimiento a largo plazo (con media de 18 años), 50 mujeres murieron por neoplasia maligna de origen no mamario. El cáncer de ovario fue la causa más frecuente ($n=12$) de estas muertes.

Apenas se dispone de estudios que sirvan de guía para el especialista en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama y masa anexial con ausencia de factores sugerentes de malignidad.⁵ En nuestro centro tendemos a mantener una actitud conservadora en estos casos, siempre y cuando se realice un control estrecho de ese tumor.

Muchos autores recomiendan la evaluación quirúrgica de las masas anexiales para así obtener la confirmación histológica del tumor; sin embargo, cabe la posibilidad de tomar una actitud conservadora y realizar el control en 3 o 6 meses si la paciente no reúne los factores de riesgo descritos previamente. En nuestro caso, puesto que la paciente reunía varios factores de riesgo, optamos por la opción quirúrgica.

Thuthill y su grupo¹⁷ realizaron un estudio en 44 pacientes con cáncer de mama y metástasis peritoneales y observaron que la media de supervivencia del cáncer de mama metastásico es de 20.5 meses; sin embargo, la supervivencia media, si hay afectación peritoneal, desciende a 1.56 meses.

En la práctica clínica es importante diferenciar entre cáncer de ovario primario y metástasis en el ovario procedente de otra localización. Las pacientes con carcinoma de ovario requieren cirugía extensa de estadificación y su enfermedad

es potencialmente curable si el cáncer de ovario está en estadio I. En contraste, las pacientes con metástasis de mama por cáncer de ovario se deben tratar con cirugía menos invasiva, como la laparoscopia, y con el tratamiento médico correspondiente a la enfermedad metastásica.⁶ En nuestro caso, tras realizar una doble anexectomía y tomar algunas biopsias (todo mediante laparoscopia), se comprobó que se trataba de metástasis, por lo que se optó por continuar con el tratamiento médico de la enfermedad sistémica. Puesto que habían transcurrido nueve años desde el diagnóstico inicial se decidió, luego del consenso en un comité multidisciplinario, prescribir tratamiento hormonal. A pesar de esto, la enfermedad continuaba su progresión, por lo que además se añadió quimioterapia. En la revisión Cochrane de 2003¹⁸ se concluye que en las mujeres con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales se recomienda primero la hormonoterapia, en lugar de quimioterapia, excepto si la enfermedad evoluciona rápidamente.

Bigorie y colaboradores³ concluyeron que la resección quirúrgica tiende a incrementar la supervivencia, incluso en pacientes con enfermedad pélvica avanzada; sin embargo, la influencia de otros factores pronósticos no está clara. La paciente de nuestro caso lleva casi dos años de supervivencia tras el diagnóstico de enfermedad metastásica, aunque actualmente precisa de varios tratamientos y ha sufrido diversas complicaciones.

CONCLUSIÓN

Aunque el diagnóstico de masa anexial en una mujer que ha padecido cáncer de mama es un hallazgo habitualmente benigno, el riesgo en estas mujeres de padecer enfermedad ovárica maligna está aumentado respecto al de la población general. Por ello, aunque la paciente esté asintomática, es muy importante realizar contro-



les sistemáticos cada cierto tiempo, mediante la exploración abdomino-pélvica.

La evaluación quirúrgica del tumor ovárico es necesaria en pacientes con factores sugerentes de malignidad, como: imagen ecográfica altamente sospechosa, CA125 elevado o que el tumor de mama inicial tenga receptores estrogénicos negativos. Si no es así, se podría optar por una actitud conservadora y realizar un seguimiento estrecho del tumor ovárico.

Estudios recientes reportan un posible beneficio en la supervivencia tras una cirugía citorreductora; sin embargo, los criterios de selección de estas pacientes aún no están claros y serían necesarios más estudios.

REFERENCIAS

1. Zafer T, Gokhan B, Ilker S, Nihal S, et al. Adnexal masses in women with breast cancer. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology 2012;52:266-269.
2. Cáncer de mama heredo-familiar (2005). Disponible en <http://www.prosego.com/index.php?option=content&task=view&id=372&Itemid=42>.
3. Bigorie V, Morice P, Duvillard P, Antoine M, et al. Ovarian metastases from breast cancer. Report of 29 cases. Cancer 2010;116:799-804.
4. Alvarado I, Picón G, García KG, Valencia R, Barroso S. Cáncer de mama metastásico: estudio clínico-patológico de 300 casos. Patología 2010;48:18-22.
5. Simpkins F, Zahurak M, Armstrong D, Grumbine F, Bristow R. Ovarian malignancy in breast cancer patients with an adnexal mass. American College of Obstetricians and Gynecologists 2005;105:507-513.
6. Hann LE, Lui DM, Shi W, Bach AM, et al. Adnexal masses in women with breast cancer: US findings with clinical and histopathologic correlation. Radiology 2000;216:242-247.
7. Quan ML, Fey J, Eitan R, Abu-Rustum NR, et al. Role of laparoscopy in the evaluation of the adnexa in patients with stage IV breast cancer. Gynecol Oncol 2004;92:327-330.
8. Engelstaedter V, Mylonas I. Lower genital tract metastases at time of first diagnosis of mammary invasive lobular carcinoma. Arch Gynecol Obstet 2011;283:93-95.
9. Arrangoiz R, Papavasiliou P, Dushkin H, Farma JM. Case report and literature review: Metastatic lobular carcinoma of the breast an unusual presentation. Int J Surg Case Rep 2011;2:301-305.
10. Hanagiri T, Nozoe T, Mizukami M, Ichiki Y, et al. Clinicopathological characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast. Asian J Surg 2009;32:76-80.
11. Guerriero S, Alcázar JL, Pascual MA, Ajossa S, Olarte-coechea B. Preoperative diagnosis of metastatic ovarian cancer is related to origin of primary tumor. Ultrasound Obstet Gynecol 2012;39:581-586.
12. Priego P, Rodríguez G, Reguero ME, Cabañas J, y col. Peritoneal carcinomatosis secondary to lobular breast cancer. Rev Chilena de Cirugía 2007;59:223-228.
13. Curtin JP, Barakat RR, Hoskins WJ. Ovarian disease in women with breast cancer. American College of Obstetricians and Gynecologists 1994;84:449-452.
14. Mohseni H, Truong P, Hadjseyd M, Grimontpont A, et al. Uterine and ovarian metastases 28 years after the discovery of breast cancer. Presse Med 2003;32:67-69.
15. Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. JAMA 2004;291:2705-2712.
16. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma. Analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. Clin Oncol 1993;11:2090-2100.
17. Tuthill M, Pell R, Giuliani R, Lim A, et al. Peritoneal disease in breast cancer: a specific entity with an extremely poor prognosis. Eur J Cancer 2009;45:2146-2149.
18. Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2.